



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 03051

(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 24.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/766,993 1991. 09. 27. US

(40) A közzététel napja: 1994. 05. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(11) Lajstromszám:

215 519 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 323/20

A 61 K 31/135

(72) Feltalálók:

Gehlert, Donald Richard, Indianapolis, Indiana
(US)

Robertson, David Wayne, Poway, Kalifornia (US)

Wong, David Taiwai, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviselő:

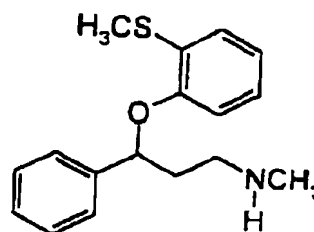
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

**(54) Eljárás N-metil-3-fenil-3-(2-metiltio-fenoxi)-propil-amin és az ezt tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület, valamint gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására.

A vegyületek a norepinefrin-felvétel szelektív inhibitorai, melyek például depresszió, narkolepszia, pánik-betegség, bulimia és vizelési rendellenességek kezelésére alkalmasak.



(I)

A találmány tárgya eljárás új N-metil-3-fenil-3-(2-szubsztituált-fenoxi)-propil-amin előállítására, amely a norepinefrin-felvétel potenciális és szelektív inhibitora.

Az utóbbi néhány évtizedben az idegsejtek (neuronok) biológiai szerepét nagyban tisztázták. Különösen kimutatták, hogy bizonyos neuronok játszanak szerepet adott betegségek esetén. A jelen találmány olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek inhibíálják a szinapszis előtti biogén aminfelvételt, legalább egy típusú neuron esetében, amely a norepinefrin neuron.

A norepinefrin neuronok az agyban mindenütt megtalálhatók, és ismert, hogy ezek a testben más szervekben, mint például a húgyhólyagban is megtalálhatók. A találmány szerinti vegyületek a neuronokat indirekt módon stimulálják azáltal, hogy inhibíálják a norepinefrin-felvételt. Ezen túlmenően ismeretes, hogy a mellékvesék szekréciójával stressz-válaszként norepinefrint választanak ki. Ez az oka, hogy a norepinefrint más néven noradrenalinnek nevezik.

Az Alzheimer-kórban és Korsakoff-szindrómában szenvedő, valamint depressziós betegek norepinefrinhiánnyal rendelkezhetnek. A találmány ennél fogva alkalmas a norepinefrin-egyensúly eltéréséből eredő betegségek kezelésére. A Schildkraut, *Neuropharmacology of Affective Disorders*, 427 (1973) szakirodalom kiválóan leírja a területre vonatkozó információkat.

A 4,018,895 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és ennek igénypontjaiban leírtak egy N-alkil-3-fenil-3-fenoxi-propil-amin vegyületcsoportot, amely a jelen találmány szerinti vegyületekhez hasonló. Különösen a 2. példában leírták az N-metil-3-fenil-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil-amint.

A találmány tárgya az (I) képletű vegyület illetve ennek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói.

A találmány szerinti vegyület előnye az, hogy ez hatásosabb norepinefrin-felvétel inhibitor, mint a metoxiszubsztituált analógja.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerészeti készítmény előállítására, melynek során az (I) képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-, hígító- vagy kiegészítőanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény norepinefrin-felvétel szelektív inhibíálására, továbbá különféle betegségek kezelésére alkalmas, amelyek emlősökben a norepinefrinből eredő csökkentett neurotransmisszió miatt jönnek létre, mint például túlzott gyógyszerfogyasztás, depresszió, narkolepszia, pánikbetegségek, bulimia és hasonló pszichiátriai megbetegedések. A találmány szerinti vegyületek alkalmasak ezen elmebetegségek kezelésére. Ezen túlmenően, a norepinefrin és a vizelet-kiválasztási rendszer

szabályozására is alkalmasak. A találmány szerinti vegyületek alkalmasak a vizelet-kiválasztási rendszer rendellenességei kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek egyes sztereoizomer, valamint racém keverék formájában. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek kö-

rébe beletartoznak a d,l-racémátok is, és ezek egyes optikailag aktív d- és l-izomer komponenseik is.

Mint korábban leírtuk, a találmány tárgykörébe tartoznak a fent leírt képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói is. Mivel a találmány szerinti vegyületek aminok, ezek bázisos természetűek, és ennek megfelelően bármely szervetlen vagy szerves savval reagálnak, és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat képeznek. Mivel a találmány szerinti szabad aminok jellemzően szobahőmérsékleten olajos formájúak, előnyösen a szabad aminvegyületeket megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókka alakítjuk, amely sók szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotúak, és ennél fogva könnyen kezelhetők. Az ilyen sók képzésére alkalmazható általános savak szervetlen savak, mint például sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav és foszforsav, továbbá szerves savak, mint például p-toluol-szulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-brómfenil-szulfonsav, karbonsav, borostyánkősav, citromsav, benzoészav és ecetsav, valamint hasonló szervetlen és szerves savak.

Ennél fogva az alkalmazható, gyógyszerészetileg elfogadható sók például a szulfátok, a piro-szulfátok, a biszulfátok, a szulfitok, a biszulfitok, foszfátok, monohidrogén-foszfátok, dihidrogén-foszfátok, metafoszfátok, pirofoszfátok, kloridok, bromidok, jodidok, acetátok, propionátok, dekanóátok, kaprilátok, akrilátok, formiátok, izobutirátok, kaprátok, heptanoátok, propionátok, oxalátok, malonátok, szukcinátok, szuberátok, sebacátok, fumarátok, maleátok, butin-1,4-dioátok, hexin-1,6-dioátok, benzoátok, klór-benzoátok, metil-benzoátok, dinitro-benzoátok, hidroxibenzoátok, metoxi-benzoátok, ftalátok, tereftalátok, szulfonátok, xilol-szulfonátok, fenil-acetátok, fenil-propionátok, fenil-butirátok, citrátok, laktátok, béta-hidroxibutirátok, glikolátok, maleátok, tartarátok, metán-szulfonátok, propán-szulfonátok, naftil-1-szulfonátok, naftil-2-szulfonátok, mandelátok és hasonló sók. Előnyösen alkalmazható gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók például, amelyeket ásványi savakkal, mint például sósavval és hidrogén-bromiddal képezhetünk, különösen előnyösen azok, amelyeket szerves savakkal, mint például oxálsavval és maleinsavval képezhetünk.

A találmány szerinti vegyületek szabad bázis formában magas forráspontú, olajos anyagok; azonban amennyiben só, például savaddíciós só formájúak, fehér, kristályos, szilárd anyagok. A találmány szerinti vegyületeket számos eljárással előállíthatjuk. Az egyik alkalmas eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására lényegében a 4,018,895 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírt eljárás.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, melynek során a (II) képletű 3-fenil-propil-amin származékot reagáltatjuk a (III) képletű savval, hogy a képzett bázist savval reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákön részletesen bemutatjuk.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

60

1. példa

N-metil-3-fenil-3-(2-metiltio-fenoxi)-propil-amin-hidroklorid előállítás

500 ml térfogatú, háromnyakú gömblobbikban 10,80 g klór-propiofenont oldunk 100 ml metanolban. A lombikot nitrogénbevezetővel és hőmérővel látjuk el. A reakcióelegyet mágneses keverővel keverjük, és nitrogén atmoszférában tartjuk. A reakcióelegyet jeges fürdővel lehűtjük, és 2,03 g nátrium-bórhidridet adagolunk hozzá lassú ütemben. Az elegyet a jeges fürdőből kivesszük, majd körülbelül 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, és így sárga, olajos maradékot kapunk, amelyet körülbelül 100 ml vízzel hígítunk. Az elegyet a vízből háromszor éterrel végzett extrakcióval eluáljuk. Az éteres oldatot ezután kétszer vízzel, majd egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kapott éteres oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd bepároljuk. 11,2 g sárga színű közbenső terméket kapunk, amely 3-klór-1-fenil-1-propanol.

A közbenső termék 3-klór-1-fenil-1-propanol 4,99 g részletét, amelyet a fenti eljárásban kaptunk, egy 250 ml-es háromnyakú gömblobbikba helyezünk, amelyet nitrogéngázzal öblítünk át. A lombikot hőmérővel, nitrogéngáz-bevezetővel és adagolótölcsérrel szereljük fel. A lombikban található vegyületet 3,52 g 2-metiltio-fenolt és 7,69 g trifenil-foszfint mágnesesen keverünk, és 40 ml tetrahidrofuránnal elegyítünk. Az elegyhez ezt követően 4,61 ml dietil-azodikarboxilátot adagolunk cseppenként. Az elegy hőmérsékletét körülbelül 25 °C értéken tartjuk, a beadagolás alatt jeges hűtőfürdő segítségével. Ezután az adagolótölcsért tetrahidrofuránnal kiöblítjük, és a reakcióelegyet éjszakán át körülbelül szobahőmérsékleten keverjük. A dietil-azodikarboxilát beadagolása során az elegy sűrűvé, valamint opál-sárga színűvé válik. Körülbelül 1 óra elteltével az elegy kitisztul, és sárga oldatot nyerünk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, és sárga, szilárd anyagot kapunk. A maradékhoz hexánt adagolunk, majd erősen keverjük.

Az oldhatatlan trifenil-foszfint-oxidot vákuumszűrés segítségével leszűrjük, majd a szilárd anyaghoz hexánt adunk, és az elegyet rázatjuk, majd újra leszűrjük. A szűrleteket egyesítjük és bepároljuk. 6,63 g világos színű olajat kapunk, amelyet ezután éterben oldunk. Az oldathoz 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk. A nátrium-hidroxid-oldat réteget eltávolítjuk, majd a szerves fázist egyszer vízzel, majd egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután a szerves oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk. A kapott vegyületet, amely 1-(3-klór-1-fenil-propoxi)-2-metiltio-benzol, ezután amináljuk úgy, hogy etanolban metil-aminnal (40%-os, vizes oldat) reagáltatjuk 3 órán át 130 °C hőmérsékleten. A kapott termék szilárd anyagot ad, majd a kapott sárga, olajos anyaghoz vizet adagolunk. Az elegyet kétszer éterrel extraháljuk, majd az éteres oldatot kétszer vízzel és egyszer telített sóoldattal mossuk. A terméket ezután ebben az oldatban nátrium-szulfáton megszáritjuk.

A terméket ezt követően gyors-kromatográfia segítségével tisztítjuk úgy, hogy nedvesen elválasztó kromatográfias oszlopra visszük diklór-metán/metanol/ammónium-hidroxid 100:5:1 eluens alkalmazásával eluálva. 870 mg terméket nyerünk ki.

A kapott amint metanolban oldjuk, és 1,05 ekvivalens 12 n sósav-oldatot adunk hozzá. Az átkristályosítás után 850 mg megtört-fehér, kristályos anyagot nyerünk.

A szilárd termék olvadáspontja: 143–144,5 °C.

Analízis:

számított: C: 63,04, H: 6,85, N: 4,32;

talált: C: 63,08, H: 6,94, N: 4,23.

Mint fent leírtuk, a találmány szerinti vegyületek alkalmasak a norepinefrin-felvétel inhibálására.

A „gyógyszerészetileg elfogadható mennyiség” elnevezés alatt a találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét értjük, amely hatásosan inhibálja a norepinefrin-felvételt. A találmány szerinti vegyület alkalmazott dózist természetesen a kezelőorvos határozza meg, és ez függ az alkalmazott vegyülettől, az alkalmazás útjától, a kezelt betegségtől, illetve hasonló körülményektől. Például a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók számos úton, mint például orális, rektális, transzdermális, szubkután, intravénás, intramuszkuláris vagy intranazális módon. Előnyösen alkalmazható eljárás az orális adagolás.

A találmány szerinti vegyületek inhibálják emlőskben a norepinefrin-felvételt nem várt módon, szelektív és hatásos módon. Az alkalmazott jellemző napi dózis körülbelül 0,01 mg/kg – körülbelül 20 mg/kg aktív hatóanyag, amely a találmány szerinti vegyület. Előnyösen alkalmazható napi dózis körülbelül 0,05 mg/kg – 10 mg/kg, különösen előnyösen körülbelül 0,1 mg/kg – körülbelül 5 mg/kg.

Számos fiziológiás körülményt kimutathatunk, amelyet a testbeni norepinefrin-koncentráció befolyásol. Ennélfogva a találmány szerinti vegyületek alkalmasak, hogy különféle emlőskben előforduló betegségeket kezeljünk a segítségükkel, amely betegségek a testben abnormális norepinefrin-koncentrációval kapcsolatosak.

Az alábbi vizsgálatot abból a célból végeztük el, hogy kimutassuk a jelen találmány szerinti vegyületek hatásosságát abban, hogy a norepinefrin-felvételt inhibálják. Az eljárás általános leírását közölték Wong és munkatársai, 6 Drug Development Research 397 (1985) közleményükben.

150–250 g tömegű him Sprague-Dawley patkányokat lefejezünk, és agyukat azonnal eltávolítjuk. Ezután az agykérget eltávolítjuk, és 9 térfogat 0,32 M szukrózt és 10 mM glükózt tartalmazó közegben homogenizáljuk. Differenciális centrifugálás után, amelyet 1000 × g erő alkalmazásával 10 percen át, majd 17000 × g erő alkalmazásával 28 percen át végeztünk, a szinapszis-vezetéksejtményt izolálunk. A vegyi oldatot ugyanabban a közegben szuszpendáljuk, majd az azonos módon történő felhasználásig jégén tároljuk.

A ³H-norepinefrin (³H-NE) szinapszisfelvételét az alábbiak szerint határozzuk meg. A kerek szinaptoszóm

(1 mg protein ekvivalens) anyagot 37 °C hőmérsékleten 5 percen át 1 ml térfogatú Krebs-bikarbonát közegben inkubáljuk, amely 10 mM glükóz, 0,1 mM iproniazid, 1 mM aszkorbinsav, 0,17 mM EDTA és 50 mM ³H-NE tartalmú. A reakcióelegyet ezután közvetlenül 2 ml jegesen hűtött Krebs-bikarbonát pufferral hígítjuk, majd vákuumban leszűrjük sejtgöjtő segítségével (Brandel, Gaithersburg, MD).

A szűrt anyagot kétszer körülbelül 5 ml jegesen hűtött 0,9%-os sóoldattal mossuk, majd az NE jelzett radioaktív megkötött anyagot folyadék-szcintillációs számlálással mérjük. A ^3H -NE felgyülemlett mennyiséget 4°C hőmérsékleten háttér-értéknek tekintjük, és így minden mérésből levonjuk. A tesztvizsgálati vegyület mennyiségét, amely ahhoz szükséges, hogy a ^3H -NE akkumulációt 50%-ban inhibálja (IC_{50} -érték) lineáris regressziós analízis segítségével határozzuk meg.

Az értékelés eredményeit az I. táblázatban adjuk meg. Mint ahogy a táblázatban kimutattuk, a találmány szerinti vegyületet abból a szempontból értékeljük, hogy meghatározzuk azt a koncentrációt, amely ahhoz szükséges, hogy a norepinefrin 50%-os inhibícióját előidézzé, amint ezt az IC_{50} -értékkel kimutattuk.

1. táblázat

Vegyület		IC ₅₀ -NE-felvétel (nM)
X	Y	
CH ₃ S	CH ₃	4,4
CH ₃ O	CH ₃	7,0

Ezek az adatok világosan mutatják, hogy a találmány szerinti metiltio-származékok jelentősen aktívabbak, mint a szakirodalomban ismert metoxiszármazékok.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen adagolás előtt gyógyszerészeti készítménnyé alakítjuk. Ennélfogva a találmány tárgya eljárás gyógyszerészeti készítmény előállítására, melynek során a találmány szerinti vegyületet és valamely gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-, hígító- vagy kísérőanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk.

A találmány szerinti gyógyszerészeti készítmények szakirodalomban ismert eljárásokkal és alkotóelemekkel állíthatók elő. A találmány előállítása során az aktív hatóanyagot általában valamely hordozóanyaggal elegyítjük, amely ezután kapszula, zacskó-, ostya- vagy más tartályformát képez. A hordozóanyag hígítóanyagként is szolgálhat, és ebben az esetben lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony anyag, amely hordozó-, kiserelő- illetve közeganyagként szerepelhet az aktív hatóanyag mellett. Ennélfogva a találmány szerinti készítmények lehetnek tablettá, pilula, por, pirula, ostya, zacskó, elixír, szuszpenzió, emulzió, oldat, szirup, kenet formájúak, amelyek például maximálisan 10 tömeg% aktív ható

szájon át alkalmazható, szájba vett, és intravénásan
szelatkapszula, szem vagy szemcsepp formájában
adható, és szem, csomagtolt por forma.

Az alkalmazható hordozó-, kiszerelő- vagy hígítóanyagok ezekben a készítményekben lehetnek például laktóz, dextróz, szukróz, szorbitol, mannitol, keményítő,

akáciagumi, kalcium-foszfát, alginátok, tragakant, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, polivinilpirrolidon, cellulóz, víz, szirup, metil-cellulóz, metil- és propil-hidroxi-benzoátok, talkum, magnézium-sztearát és ásványi olaj. A készítmények továbbá tartalmazhatnak kenőanyagokat, nedvesítőanyagokat, emulzifikálószereszt, továbbá tartósítóanyagokat, édesítő- és ízesítőanyagokat. A találmány szerinti készítmények készíthetők úgy, hogy gyors, fenntartott vagy késleltetett aktív hatóanyag-kibocsátásuk legyenek, miután a készítményeket a betegnek adagolták. Ezt úgy érhetjük el, hogy a szakirodalomban jól ismert eljárásokat alkalmazzuk.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy egységdózis formájúak, amely egységdózisok körülbelül 5 – körülbelül 500 mg, általánosan körülbelül 25 – körülbelül 300 mg aktív hatóanyagot tartalmaznak. Az „egységdózis-készítmény” elnevezés alatt fizikailag elkülönülő egységdózisokat értünk, amelyek humán betegeknek adagolhatók, illetve más emlősöknek is adagolhatók, és ahol valamennyi egység előre meghatározott aktív hatóanyagot tartalmaz, amely mennyiséget úgy számítottuk, hogy ez a kívánt terápiás hatást kifejtő hatásos mennyiség legyen.

Továbbá tartalmaz megfelelő gyógyszerészeti kiegészítő segédanyagokat.

Az alábbi példákon részletesen bemutatjuk a találmány szerinti gyógyszerészeti készítményelőállítási eljárást, azonban ezek nem limitálják a találmány tárgykörét.

1. készítmény

Kemény zselatin kapszula-készítményt állítunk elő az alábbi hatóanyagok alkalmazásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
35	N-metil-3-fenil-3-(2-metiltio-fenoxi)- propil-amin 250 szárított keményítő 200 magnézium-sztearát 10 összesen: 460 mg
40	A fenti alkotóelemeket elegyítjük, majd 460 mg mennyiségben adagonként kemény zselatinkapszulákba töltjük.
	<i>2. készítmény</i>
	60 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettakészí-
45	ményt állítunk elő az alábbiak szerint: N-metil-3-fenil-3-(2-metiltio-fenoxi)- propil-amin 60,0 mg keményítő 45,0 mg mikrokristályos cellulóz 35,0 mg
50	polivinil-pirrolidon (10%-os, vizes oldat) 4,0 mg nátrium-karboxi-metil-keményítő 4,5 mg magnézium-sztearát 0,5 mg talkum 1,0 mg

Az alábbi hatóanyagokat keménysítőrészt képezzük össze 1 mm lyukméretű szitán szitáljuk, majd alaposan elkeverjük. Ezután a polivinil-pirroliidon-oidatot elegyítjük a fenti porral, majd 1,19 mm lyukméretű szitán szitáljuk. Az így kapott granulátumot 50 °C hőmérsékleten szárítjuk.

ten szárítjuk, majd 0,92 mm lyukméretű szitán szitáljuk. A 0,25 mm lyukméretű szitán szitált nátrium-karboxi-metil-keményítő, magnézium-sztearát és talkum elegyét ezután a granulátumhoz adagoljuk, majd az elegyet elkeverjük, és végül a keveréket tablettázógép segítségével 150 mg tömegű tablettákká préseljük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

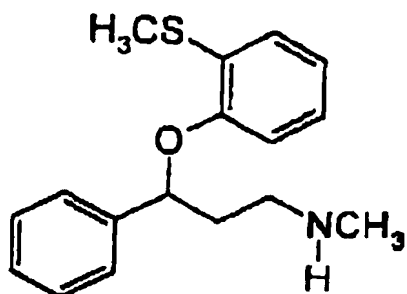
1. Eljárás az (I) képletű vegyület, valamint gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

i) (II) képletű 3-fenil-3-hidroxi-klór-propánt (III) képletű 2-metil-tiofenollal reagáltatjuk,

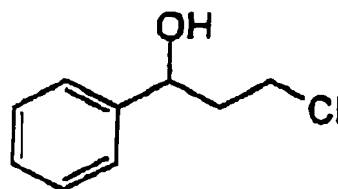
ii) a kapott (IV) képletű 3-fenil-3-(2-metil-tiofenoxi)-klórpropánt metil-aminnal reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott (I) képletű vegyületet sóvá alakítjuk.

5 2. Eljárás gyógyszerészeti készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, egy vagy több, gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy segédanyaggal gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

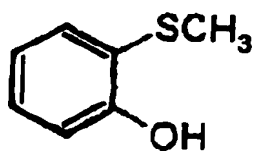
10 3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy depresszió, pánikbetegség, narkolcpszia, hatóanyag-megszokás illetve vizelési gyakoriság rendellenesség, továbbá bulimia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményt állítunk elő.



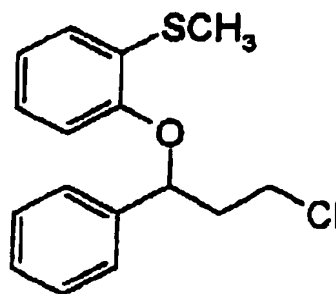
(I)



(II)



(III)



(IV)